

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(54) ANTIALLERGIC AGENT FOR TOPICAL ADMINISTRATION

(11) 4-41431 (A) (43) 12.2.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-146707 (22) 4.6.1990
 (71) SANTEN PHARMACEUT CO LTD (72) TAKAKAZU MORITA(2)
 (51) Int. Cl⁵. A61K31/725, A61K9/08

PURPOSE: To provide the title agent low in side effects even if administered for a long period of time, containing, as active ingredient, hyaluronic acid or its salt.

CONSTITUTION: The objective antiallergic agent containing hyaluronic acid or its salt. The present agent is useful, based on its newly identified antiallergic activity, for the therapies of allergic inflammation topically developed at the eyes, nose etc. The amount of the hyaluronic acid to be used is pref. such as to be 0.001 - 1.0 (esp. 0.01 - 0.5)wt.%. If needed, the present agent can be incorporated with an isotonicity-affording agent, buffering agent, preservative, pH adjuster etc., being used as an instillation or nasal drops.

(54) HEPARIN SUSTAINED RELEASE MATERIAL AND PRODUCTION THEREOF

(11) 4-41432 (A) (43) 12.2.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-147770 (22) 6.6.1990
 (71) NIPPON MEDICAL SUPPLY CORP (72) MASAO MINATO(1)
 (51) Int. Cl⁵. A61K31/725, A61K9/70, A61K47/32, A61K47/48, A61L33/00

PURPOSE: To obtain the title material suitable for such medical products as to be in contact with the blood for a long period of time by introducing tertiary amino group into the side chain of a PVA-based polymer followed by mixing with heparin in its solution state and then forming into a hydrogel.

CONSTITUTION: A compound having in the molecule both tertiary amino and aldehyde groups (e.g. p-dimethylaminobenzaldehyde) is reacted with a PVA-based polymer to prepare a solution of a PVA-based polymer with tertiary amino group in its side chain. Heparin is then added to this solution followed by neutralization with pref. an alkali to adjust the pH of the solution to ≥ 2 . Thence, the resulting solution is either formed or applied on the surface of a base material followed by solidification into a hydrogel, thus giving the objective heparin sustained release material. With this method, the present material with a large amount of heparin carried within can be obtained. Formation of ionic bond in the present material will result in the slower release of the heparin, thus maintaining anti-thrombogenicity for a long period of time.

(54) METHOD OF INFECTION OF FISH WITH EDWARDSIELLA TARDA

(11) 4-41433 (A) (43) 12.2.1992 (19) JP
 (21) Appl. No. 2-146249 (22) 6.6.1990
 (71) NISSHIN FLOUR MILLING CO LTD (72) YUKIHIRO OKUBO
 (51) Int. Cl⁵. A61K35/74

PURPOSE: To accomplish the title infection with desired infection and death rates by raising fish in raising water containing Edwardsiella tarda culture filtrate, ammonia and Edwardsiella tarda.

CONSTITUTION: Fish is raised in raising water containing (A) 0.5 - 11/100l of a residual solution obtained by separating solids such as Edwardsiella tarda from a Edwardsiella tarda culture solution, (B) 0.5 - 10 ppm of ammonia, (C) 0.1 - 1.0 ppm of at least one kind of nitrite (pref. sodium, potassium or ammonium sat) and (D) 10^5 - 10^8 /ml of Edwardsiella tarda. With the present method, artificial infection can be made in a simple operation without causing fish injuries and putting the fish to unnecessary stressed state; and by regulating the raising conditions, the system can be easily controlled to infectious state adapted to the purpose of experiments, thus being suitable as an experimental system for developing medicines effective for the prevention and therapy of the diseases induced by Edwardsiella tarda.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-41432

⑬ Int. Cl.⁶

A 61 K 31/725
8/70
47/32

A 61 L 47/48
33/00

識別記号

ACB
3 4 1

C
F
C
A

庁内整理番号

9164-4C
7038-4C
7624-4C
7624-4C
7624-4C
7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全4頁)

⑮ 発明の名称 ヘパリン徐放性材料およびその製造法

⑯ 特 願 平2-147770

⑰ 出 願 平2(1990)6月6日

⑱ 発 明 者 渡 真 雄 京都府京都市左京区高野隣好町7
⑲ 発 明 者 笹 義 人 京都府宇治市五ヶ庄広岡谷2番地182
⑳ 出 願 人 株式会社日本メデイカ 広島県広島市中区加古町12番17号
ル・サプライ

明 細 書

1. 発明の名称

ヘパリン徐放性材料およびその製造法

2. 特許請求の範囲

- (1) 側鎖に第三級アミノ基を有するポリビニルアルコール系重合体に、ヘパリンがイオン結合した状態でハイドロゲルまたはその前駆体を形成していることを特徴とするヘパリン徐放性材料。
- (2) 請求項1記載のハイドロゲルまたはその前駆体が、基材の表面にコーティングされてなることを特徴とする医療製品。
- (3) 側鎖に第三級アミノ基を有するポリビニルアルコール系重合体の溶液を調製し、該溶液にヘパリンを添加してヘパリン含有重合体溶液を調製し、該溶液を成形・固化し、ハイドロゲル化することを特徴とするヘパリン徐放性材料の製造法。
- (4) 成形前の溶液のpHを2以上に調整することを特徴とする請求項3記載の製造法。
- (5) 側鎖に第三級アミノ基を有するポリビニルアルコール系重合体の溶液を調製し、該溶液にヘパ

リンを添加してヘパリン含有重合体溶液を調製し、該溶液を基材の表面にコーティングした後に固化し、ハイドロゲル化することを特徴とするヘパリン徐放性材料の製造法。

- (6) コーティング前の溶液のpHを2以上に調整することを特徴とする請求項5記載の製造法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、抗血液凝固剤であるヘパリンを徐放する材料とその製造方法に関する。さらに詳しくは、ヘパリンを長期間にわたって徐放することができる材料とその製造方法に関する。

〔従来の技術〕

ヘパリンは、最も一般的な抗血液凝固剤であり、血液の体外循環などにおいて、血液の凝固を防ぐために広く使用されている。しかし、血液透析などにおけるようにヘパリンを繰り返し投与すると、血液が凝固しにくくなって患者は出血傾向を示すようになるため、使用量は必要最小限の量にとどめる必要がある。そこで、ヘパリンの使用量

をできるだけ少なくするために、血液と接触する材料の表面にヘパリンを結合して材料に抗血栓性を付与する試みがなされている。このとき使用される基材としては、塩化ビニル樹脂など各種の合成樹脂が検討されており、ポリビニルアルコール（以下PVAと略す）系重合体からなる材料の表面にヘパリンを結合する方法も、特開昭50-139174号公報に開示されている。

（発明が解決しようとする課題）

ヘパリンを材料の表面に固定する方法としては、材料の表面に第四級アミノ基などのカチオン基を導入し、これをヘパリン溶液に浸漬して、表面にヘパリンを結合させる方法が一般的である。しかし、このような方法により結合したヘパリンは徐々に表面から脱離する傾向があり、結合量もわずかであるので、当初は高い抗血栓性を有していても急速に抗血栓性が低下してしまうという問題がある。したがって、ごく短時間の使用しかできないという問題があった。また、血液と接触する医療製品としてはチューブ状のものが多く、チュ

ーブの内面にヘパリンを均一に結合させるには多くの困難を伴い、製造コストが上昇するなど実用性の点で問題があった。

本発明の目的は、長期間ヘパリンを徐放し、その結果長期にわたって抗血栓性を維持することができる材料を提供することにある。本発明の他の目的は、チューブ内面などのように処理の困難な部分でも、容易に抗血栓性を付与できる材料を提供することにある。さらに他の目的は、そのような材料の製造方法を提供することにある。

（課題を解決するための手段）

本発明においては、PVA系重合体の側鎖に第三級アミノ基を導入し、これにヘパリンを溶液状態で混合した後に成形してハイドロゲル化することにより上記の目的を達成した。すなわち第1の発明は、側鎖に第三級アミノ基を有するポリビニルアルコール系重合体に、ヘパリンがイオン結合した状態でハイドロゲルまたはその前駆体を形成していることを特徴とするヘパリン徐放性材料である。また第2の発明は、かかるハイドロゲルま

たはその前駆体が、基材の表面にコーティングされてなることを特徴とする医療製品である。

さらに第3の発明は、側鎖に第三級アミノ基を有するポリビニルアルコール系重合体の溶液を調製し、該溶液にヘパリンを添加してヘパリン含有重合体溶液を調製し、該溶液を成形・固化し、ハイドロゲル化することを特徴とするヘパリン徐放性材料の製造法であり、第4の発明は、側鎖に第三級アミノ基を有するポリビニルアルコール系重合体の溶液を調製し、該溶液にヘパリンを添加してヘパリン含有重合体溶液を調製し、該溶液を基材の表面にコーティングした後に固化し、ハイドロゲル化することを特徴とするヘパリン徐放性材料の製造法である。

（作 用）

本発明においては、PVA系重合体の側鎖にイオン性の基である第三級アミノ基を導入することにより、ヘパリンとのイオン結合が可能となる。また、第三級アミノ基の場合には重合体を溶液状態でヘパリンと混合することができるので、これ

を成形してハイドロゲルを形成すれば、ヘパリンが内部に大量に担持された材料を得ることができる。そして、ヘパリンは重合体とイオン結合を形成しているので結合していない場合よりもゆっくりと放出され、長期間にわたって抗血栓性を維持することができる。

また、重合体とヘパリンの混合溶液を基材に被覆してハイドロゲル化することにより、基材の表面を簡単にヘパリン徐放性すなわち抗血栓性にすることができる。

（実施例）

本発明において使用されるPVA系重合体とは、ポリ酢酸ビニルの部分あるいは完全ケン化物であり、少量ならば他の成分が共重合されたものであってもよい。

PVA系重合体の側鎖に第三級アミノ基を導入する方法としては、分子内に第三級アミノ基とアルデヒド基を有する化合物をPVA系重合体と反応させて、アルデヒド基と重合体の水酸基との間でアセタール化反応を行って両者を結合させる方

法が好適である。分子内に第三級アミノ基とアルデヒド基を有する化合物としては、p-ジメチルアミノベンズアルデヒドおよびp-ジエチルアミノベンズアルデヒドをあげることができる。

PVA系重合体と分子内に第三級アミノ基とアルデヒド基を有する化合物との反応は、PVA系重合体の水溶液に分子内に第三級アミノ基とアルデヒド基を有する化合物を混合して、塩酸または硫酸を触媒として使用し、室温～100℃程度の温度で数分～数時間反応させることにより行う。このようにして、側鎖に第三級アミノ基を有する重合体を得ることができる。

第三級アミノ基は、カチオン性の基であり、ヘパリンはアニオン性の基を有しているため、両者を混合するだけでイオン結合が形成される。すなわち、重合体溶液にヘパリンを添加して混合することにより、重合体にヘパリンがイオン結合したものが溶液状態で得られる。この溶液をアルカリで中和した後、型に流延するか基材にコーティングして溶媒を蒸発させ、50～100℃程度の温度

で熱処理すると、重合体の重合度とケン化度が一定以上であれば、重合体は体温程度の温度では水に不溶になる。そして、これを水あるいは水溶液と接触させると、内部にヘパリンが担持されたハイドロゲルが形成される。なお、成形前の重合体とヘパリンの混合溶液のpHが1以下になると、ヘパリンの放出が急速になる傾向があるので、アルカリで中和して溶液のpHを2以上に調整するのが好ましい。

本発明の材料を実用に応用する場合、ハイドロゲルの状態で提供すればそのまま使用できるが、ハイドロゲルを乾燥した状態で提供することもできる。乾燥状態すなわちハイドロゲルの前駆体の場合には、使用の際に水または水溶液で膨潤させればよく、膨潤させるまではヘパリンの放出は停止しているため、長期間の保存が可能である。

以下、具体的実施例により本発明をさらに詳細に説明する。なお、例中の「部」はすべて重量部を意味する。

実施例 1

重合度が1700、ケン化度が99.7モル%のPVAから濃度5重量%の水溶液を調製した。また、種々の濃度のp-ジメチルアミノベンズアルデヒド（以下DMABAと略す）溶液40部と塩酸10部を混合した溶液を調製し、この溶液50部とPVA溶液50部とを混合して、50℃で1時間反応させた。反応終了後、生成した重合体を中和するとともに未反応のDMABAを除去するため、反応溶液を多量の0.05M水酸化ナトリウム添加メタノール中に投入して、重合体を沈殿させた。そして、沈殿を熱水中に1時間浸漬して塩を除いた後、メタノールで1日洗浄した。得られた重合体のフェニル基を、紫外線吸収スペクトルの波長240nmで測定して、DMABAの結合量を測定した。

次に、得られた重合体を0.1Mの塩酸に溶解し、重合体の重量に対して5重量%のヘパリンを添加した。添加後、攪拌しながら1Mの水酸化ナトリウム水溶液をゆっくりと添加し、沈殿が生成するまで中和した。このヘパリン添加溶液をガラ

ス板上に流延して溶媒を蒸発させ、70℃で15分間熱処理してフィルムを得た。このフィルムをリン酸緩衝液に浸漬してハイドロゲルを生成し、攪拌しながら所定時間ごとに一定量の液を採取して、液中に放出されたヘパリンをトリジン・ブルーの呈色により測定した。結果を表1に示す。

表 1

		ヘパリン放出量 (Unit/cm ² ・分)			
DMABA 結合量		0 wt %	0.79 wt %	3.83 wt %	5.16 wt %
浸漬 時間	2 hr	0.0135	0.0122	0.0091	0.0132
	7 hr	0.0032	0.0046	0.0055	0.0066
	15hr	0.0013	0.0020	0.0032	0.0038
	30hr	0.0002	0.0015	0.0011	0.0013

表1の結果から明らかなように、DMABAを結合していないPVAの場合には、急激にヘパリンの放出量が低下して、30時間後にはほとんど放出されなくなるのに対して、本発明のものは7時間目以後の放出速度があまり低下しておらず、長期間にわたって安定してヘパリンを放出するこ

とがわかる。

実施例 2

濃度5%のPVA水溶液50部に濃度0.2MのDMABA50部を混合し、実施例1と同様の処理を行って、DMABA1.5モル%が結合したPVAの沈澱物を得た。

得られた沈澱物を0.1Mの塩酸に溶解し、種々の量のヘパリンを添加して、実施例1と同様にフィルムを成形した。このフィルムをリン酸緩衝液に浸漬し、攪拌しながらヘパリンの放出速度を測定した。結果を表2に示す。

表 2

		ヘパリン放出量 (Unit/cm ² ・分)			
浸漬時間	ヘパリン添加量	0.3 wt %	1.0 wt %	5.0 wt %	10.0 wt %
	1 hr	0.0017	0.0075	0.0093	0.0586
	2 hr	0.0008	0.0023	0.0050	0.0114
	7 hr	0.0003	0.0025	0.0041	0.0076
	17hr	0.0002	0.0014	0.0023	0.0058

表2の結果から明らかなように、7時間目以後

た時間を凝固時間として記録した結果を表3に示す。

表 3

リン酸緩衝液 振盪時間	血液凝固時間	
	実施例	比較例
10分	30分以上	20分09秒
30分	30分以上	17分11秒
1時間	30分以上	11分07秒
4時間	30分以上	6分15秒
10時間	30分以上	4分50秒
20時間	30分以上	4分42秒
48時間	30分以上	4分19秒

表3の結果から、本発明の材料は長期間にわたって抗血栓性を維持できるのに対して、ヘパリンがPVAとイオン結合していない比較例の場合には、急速に抗血栓性が失われることがわかる。

(発明の効果)

本発明の材料は、長期間にわたって安定した速度でヘパリンを放出することができる。したがって、血液と長期間接触するような医療製品に好適

のヘパリンの放出量は安定しており、その量は最初に添加したヘパリン量にほぼ比例している。したがって、ヘパリンの添加量を調節することによって、所望の放出量を持った材料を得ることができる。

実施例 3

実施例1と同様に、DMABA3.8モル%を結合したPVAにヘパリン5重量%を添加した水溶液を調製した。また、比較例としてDMABAを結合していないPVAに同量のヘパリンを添加した水溶液も調製した。これらの水溶液をガラス試験管内面に4回コーティングし、乾燥後70℃で15分間熱処理した。そして、試験管内にリン酸緩衝液を加えて所定時間振盪し、試験管内の液を排出して乾燥させた。次に、50μlのリン酸緩衝液でコート層を膨潤させた後、クエン酸加血液200μlを試験管に入れ、37℃で20分間インキュベートした。そして、振盪させながら0.1Mの塩化カルシウム水溶液20μlを添加して、凝血を開始した。血液が流動しなくな

である。また、本発明の材料は基材の表面にコーティングして、その表面をヘパリン徐放性にすることができるので、抗血栓性の医療製品を容易に得ることができる。さらに、コーティングは溶液コーティングにより行うことができるので、チューブ内面のような部分でも簡単に効率よくコーティングでき、実用性の点で優れている。

さらにまた、本発明の材料を血液の体外循環回路の内面にコーティングすれば、回路内にヘパリンを注入する操作を省略することができる。そして、材料の表面からヘパリンが放出されるので、表面付近のヘパリン濃度が高くなり、血液にヘパリンを添加する従来の方法よりもヘパリンの使用量を少なくすることができるので、患者にとって好ましい。

特許出願人

株式会社日本メディカル・サプライ